



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 38 944 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 38 944.9
㉑ Anmeldetag: 15. 11. 93
㉒ Offenlegungstag: 18. 5. 95

㉓ Int. Cl.⁶:
C 07 K 5/06
C 07 D 233/72
A 61 K 38/00
C 07 F 9/40
C 07 F 9/547
// C07D 521/00

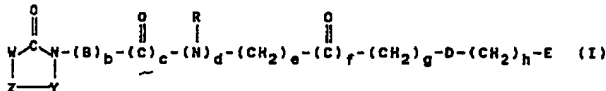
DE 43 38 944 A 1

㉔ Anmelder:
Cassella AG, 60386 Frankfurt, DE

㉕ Erfinder:
Zoller, Gerhard, Dr., 61137 Schöneck, DE; Klingler, Otmar, Dr., 63110 Rodgau, DE; Jablonka, Bernd, Dr., 65812 Bad Soden, DE; Just, Melitta, Dr., 63225 Langen, DE; Breipohl, Gerhard, Dr., 60529 Frankfurt, DE; Knolle, Jochen, Dr., 65830 Kriftel, DE; König, Wolfgang, Dr., 94376 Stallwang, DE; Stilz, Hans Ulrich, Dr., 60529 Frankfurt, DE

㉖ Substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung

㉗ Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



worin W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

: 43 38 944 A 1

EV 726255925 US

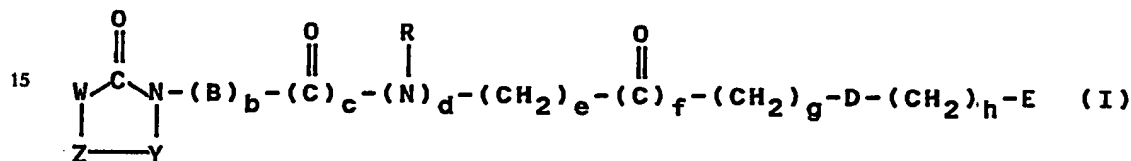
Atty. Docket No. 3078/4/US
Serial No. 10/016,146
Cunningham, et al.
Reference 15

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

In der EP-A-449 079, der EP-A-530 505, der EP-A-566 919 und der WO-A-93/18057 sind Hydantoinderivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Die EP-A 512 831 erwähnt Pyrrolidon-Derivate, die die Fibrinogenbindung an Blutplättchen und dadurch die Aggregation der Plättchen verhindern. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



worin

W für $\text{R}^1 - \text{A} - \text{C}(\text{R}^{13})$ oder $\text{R}^1 - \text{A} - \text{CH}=\text{C}$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für N(R), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -alkyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl-phenyl, Phenyl- $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ -alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ -Alkenyl, Phenyl, Phenyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -alkyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -Alkyl-phenyl bedeutet;

D für $\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, $\text{N}(\text{R}^3)$ oder $\text{CH} - \text{C}(\text{R}^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P}(\text{O})$, $\text{HOS}(\text{O})_2$, $\text{R}^9\text{NHS}(\text{O})_2$ oder R^{10}CO bedeutet;

R Wasserstoff, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkyl bedeutet;

R^1 für $\text{X} - \text{NH} - \text{C}(=\text{NH}) - (\text{CH}_2)_p$ oder $\text{X}^1 - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p$ steht, wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;

X Wasserstoff, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkylcarbonyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkoxycarbonyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryloxycarbonyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P}(\text{O})$, Cyano, Hydroxy, $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkoxy, $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X^1 eine der Bedeutungen von X hat oder $\text{R}' - \text{NH} - \text{C}(=\text{N} - \text{R}'')$ bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R^2 Wasserstoff, $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkyl oder $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff, $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ -Alkenyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ -Alkinyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ -Alkenylcarbonyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ -Alkinylcarbonyl, Pyridyl, R^{11}NH , R^{14}CO , COOR^4 , $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{R}^{14}$, CONHR^{14} oder CSNHR^{14} bedeutet;

R^4 Wasserstoff oder $(\text{C}_1 - \text{C}_{28})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls, ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste $\text{R}^{4'}$ substituiert sein kann;

$\text{R}^{4'}$ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- $(\text{C}_2 - \text{C}_{18})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -alkyl-phenyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -alkylaminocarbonyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -alkylphenyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ -alkylaminocarbonyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(\text{C}_2 - \text{C}_{18})$ -alkylaminocarbonyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkoxy, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituierte $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R^5 bedeutet;

R^5 gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkyl, einen mono- oder bityklischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen Rest R^6CO bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkyl, $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R^6 für $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$, R^7O oder R^7S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkylierten oder N- $((\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie

funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁—C₁₈)-Alkyl, (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkyl, (C₁—C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁—C₁₈)-Alkoxy-carbonyl, (C₆—C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁—C₈)-Alkyl, (C₁—C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁—C₈)-alkylierten oder N-((C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu —NH—CH₂— reduziert sein kann, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff, (C₁—C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl oder (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁—C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃—C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C₁—C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl, oder (C₃—C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁰ Hydroxy, (C₁—C₁₈)-Alkoxy, (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryloxy, Amino- oder Mono- oder Di-((C₁—C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁—C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁—C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

R¹² Wasserstoff, (C₁—C₁₈)-Alkyl, (C₂—C₈)-Alkenyl, (C₂—C₈)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl, (C₁—C₁₈)-Alkoxy, (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁—C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

R¹³ Wasserstoff, (C₁—C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkyl oder (C₃—C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁—C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁—C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂—C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁—C₃)-alkylphenyl-(C₁—C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁—C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₁—C₃)-alkylphenyl-(C₁—C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁—C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂—C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆—C₁₄)-Aryl-(C₁—C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁—C₁₈)-Alkoxy, (C₁—C₁₈)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes (C₃—C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁—C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁—C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁—C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁—C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder durch den Rest R⁵ substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 6 stehen können;

wobei aber, wenn gleichzeitig W für R¹—A—CH oder R¹—A—CH=C steht, D für N(R³) steht und c, d und f für 0 stehen, dann nicht R³ für COOR^a oder CONHR^b stehen kann, wobei Ra für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-Rest substituiert ist, und R^b für Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substituiert ist;

und wobei, wenn gleichzeitig W für R¹—A—CH oder R¹—A—CH=C steht, D für C(R²)(R³) steht, R² für Wasserstoff oder Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht R³ für Wasserstoff, COOR⁴, CONHR⁴ oder CON(CH₃)R⁴ oder, wenn auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für CONHR^c stehen kann, wobei R⁴ für Wasserstoff, unsubstituiertes (C₁—C₂₈)-Alkyl oder (C₁—C₂₈)-Alkyl, das ausschließlich durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴, einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und R^c für Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Aminocarbonylaminosulfonylgruppe substituiert ist; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C₁—C₄)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Aralkylresten. Entsprechendes gilt für Alkylenreste. Beispiele für geeignete C₁—C₂₈-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl. Beispiele für Alkylenreste sind Methylen, Ethylen, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexamethylen.

Auch Alkenyl- und Alkenylenreste sowie Alkynylreste können geradkettig und verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkylenreste Vinylen oder Propenyl, für Alkynylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

(C₆—C₁₄)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei Phenyl und Naphthyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁—C₈)-Alkyl, (C₁—C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, (R⁸O)₂P(O), (R⁸O)₂P(O)—O—, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C₁—C₄)-Alkoxybenzyl.

Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Die 1,3- sowie die 1,4-Position sind bevorzugt. Entsprechendes gilt für Phenylenreste.

Phenylen-(C₁—C₆)-Alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl und Phenylenethyl. Phenylen-(C₂—C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

Mono- oder bicyclische 5- bis 12gliedrige heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chino-Iyl, Isochinolyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl, Cinnolanyl oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch (C₁—C₇)-Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, z. B. Benzyl, und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁—C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁—C₄)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C₁—C₄)-alkoxy, z. B. Benzyl-alkoxy, oder Oxo substituiert und aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy, 5-Benzyl-alkoxy, 5-Chlor oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalanyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, z. B. 2-, 3- oder 4-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

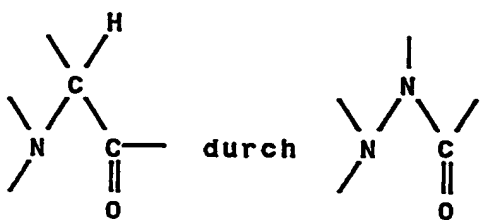
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α -Aminosäuren, beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,

Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure.

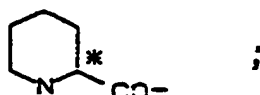
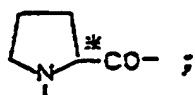
Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein



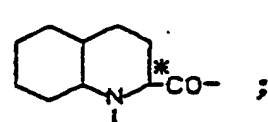
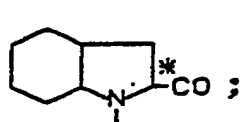
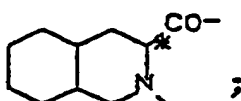
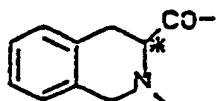
ersetzt ist.

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

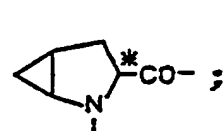
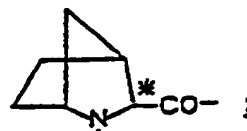
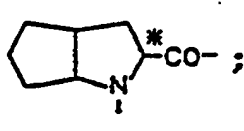
Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2, 3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure; Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):



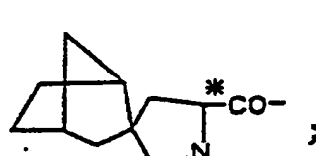
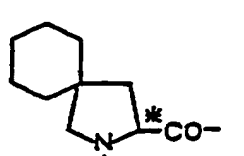
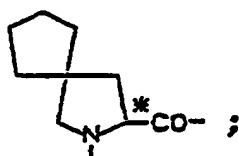
5



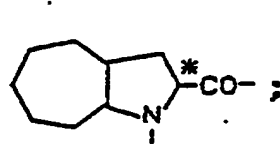
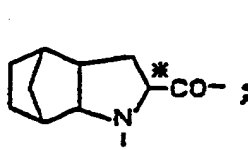
10



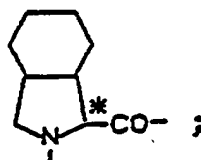
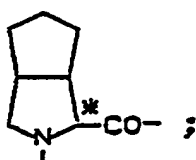
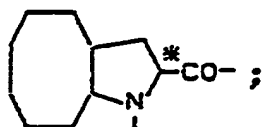
15



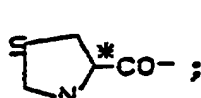
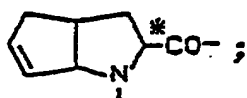
20



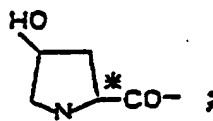
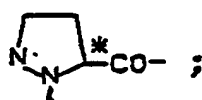
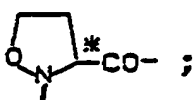
25



35



40



45

Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

50

Dipeptide könne als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methylester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert.-Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid.

55

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllersbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl, ONbz, OMbz, Bzl, Mob, Pic, Trt.

60

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

65

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische Gruppen, z. B. eine Aminogruppe, eine Amidogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können optisch aktive Kohlenstoffatome, die unabhängig voneinander R- oder S-Konfiguration haben können, enthalten und somit in Form reiner Enantiomere oder in Form von Enantiomerengemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere und Enantiomerengemische als auch Diastereomere und Diastereomerengemische sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Wenn W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht, steht A bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl oder Phenylenethenyl, wenn W für $R^1-A-CH=C$ steht, steht A bevorzugt für Phenylen.

- 15 Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe, Z bevorzugt für N(R).

B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen oder Phenylen.

D steht bevorzugt für $C(R^2)(R^3)$ oder $N(R^3)$.

E steht bevorzugt für $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$.

R steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl.

- 20 R^1 steht bevorzugt für $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ oder $X-NH-CH_2$.

X und X^1 stehen bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy carbonyl, (C_1-C_8) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl, X^1 zudem für $R^1-NH-C(=NR'')$, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die bevorzugten Bedeutungen von X haben.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl.

- 25 R^3 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^{14}$ oder $CSNHR^{14}$.

R^{13} steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl, wobei ein besonders bevorzugter Alkylrest, für den R^{13} steht, der Methylrest ist.

e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3.

- 30 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin

W für $R^1-A-CH=C$ und darin A für einen Phenylenrest steht oder W für $R^1-A-C(R^{13})$ und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht; B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen steht;

- 35 $E R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

R Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;

R^1 für $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ oder $X-NH-CH_2$ steht;

X für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy carbonyl, (C_1-C_8) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl steht;

- 40 R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl steht;

R^3 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^{14}$ oder $CSNHR^{14}$ steht; und

e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen.

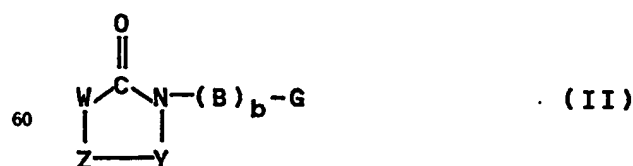
- 45 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin R^3 für (C_6-C_{14}) -Aryl, für $COOR^4$, für $R^{11}NH$ oder für $CONHR^{14}$ steht, wobei $-NHR^{14}$ für den Rest einer α -Aminosäure, deren ω -Amino- (C_2-C_8) -alkylamid oder deren (C_1-C_8) -Alkylester oder deren (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylester steht.

Darüber hinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 für $CONHR^{14}$ steht, wobei $-NHR^{14}$ für den Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C_1-C_8) -Alkylester oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylester steht.

- 50 Steht $-NHR^{14}$ für einen (C_1-C_8) -Alkylester einer α -Aminosäure, so ist der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert.-Butylester bevorzugt, steht $-NHR^{14}$ für einen (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylester einer α -Aminosäure, so ist der Benzylester bevorzugt.

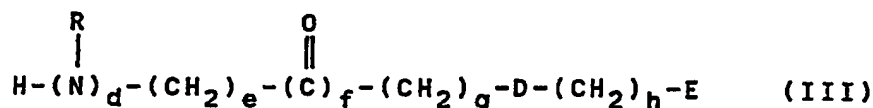
Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel II

55



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

65

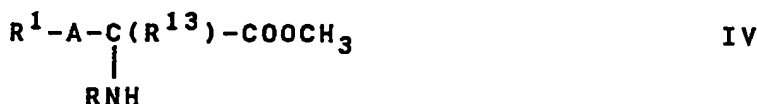


wobei W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, (C₁–C₆)-Alkoxycarbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

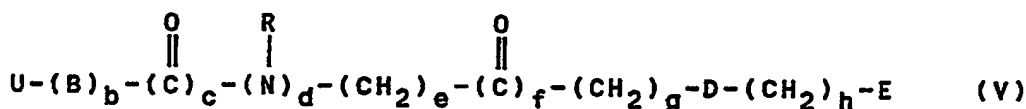
Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit denen der allgemeinen Formel III verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindungen der Formel III, die bevorzugt als (C₁–C₆)-Alkyl, Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethoxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen der 5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für R¹–A–C(R¹³) steht, können auch wie folgt erhalten werden:

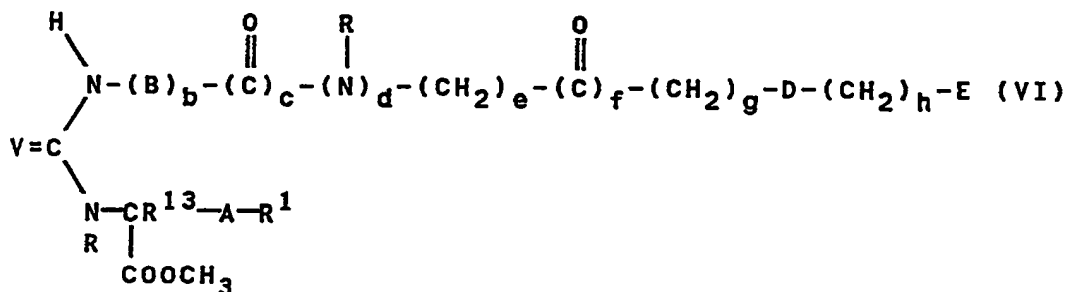
Durch Reaktion von α-Aminosäuren oder N-substituierten α-Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, z. B. der Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl oder Benzylester, beispielsweise einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



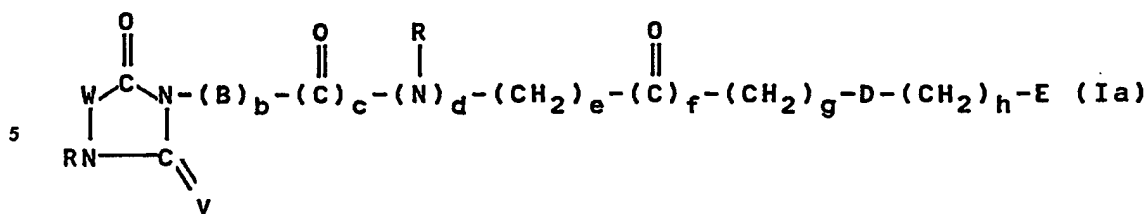
worin R, R¹, R¹³ und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der allgemeinen Formel V,



worin B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und U Isocyanato, Isothiocyanato oder Trichlormethylcarbonylamino bedeutet, erhält man Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, beispielsweise der allgemeinen Formel VI,



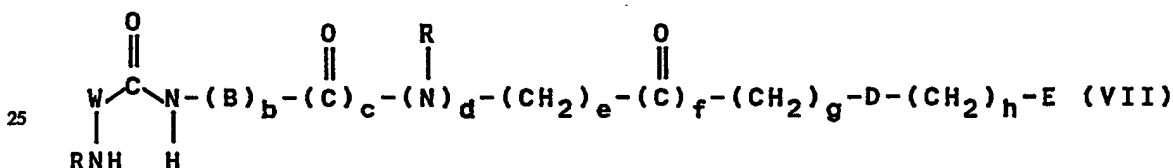
für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^{13})$ steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten.

Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, wie NO_2 oder Mtr, blockiert werden. Ebenso können Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter Form (beispielsweise als Boc- oder Z-Derivat) oder noch als NO_2 - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Amidinogruppe umgewandelt werden kann.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^{13})$ steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, ist die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



in der W für $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^{13})$ steht und für die ansonsten die oben gegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575(1952), 217—231, und C. Tropp, Chem. Ber. 61(1928), 1431—1439).

Für die Guanylierung und Nitroguanylierung der Aminofunktion können folgende Reagentien verwendet werden:

1. O-Methylisoharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974) 617—618),
2. S-Methylisothioharnstoff R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771—776),
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 1157),
4. Formamidinsulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 3183—3186),
5. 3, 5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 4053—4054),
6. N,N'-Di-tert-butylloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987) 1700—1703),
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531—542).

Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Methanol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse, z. B. durch Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen wie z. B. Isopropanol, Ethanol oder Methanol, hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974) 12-15). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die Anlagerung von H_2S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindung.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung

von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und Lanato-Glykoside; Coronardilatoren, wie Carbochromen; Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil; β -Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbutolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen beispielsweise auch mit nootrop wirksamen Substanzen, wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlindol, Sulpirid etc. kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mg/kg, Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg, Körpergewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze pro Dosis.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben die Fähigkeit, die Zell-Zell-Adhäsion zu hemmen, die auf der Interaktion von Arg—Gly—Asp-enthaltenden Proteinen, wie Fibronectin, Fibrinogen oder des von Willebrand-Faktors mit den sogenannten Integrinen beruhen. Integrine sind Transmembran-Glykoproteine, Rezeptoren für Arg—Gly—Asp-enthaltende Zellmatrix-Glykoproteine (E. Ruoslahti und M. D. Pierschbacher, Science 238 (1987) 491—497; D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise und L. A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831—843). Außerdem hemmen sie die Bindung weiterer adhäsiver Proteine wie Vitronectin, Kollagen und Laminin an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metastasierung von Karzinomzellen sowie die Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I finden akut Anwendung bei Thrombosegefahr und chronisch bei der Prävention der Arteriosklerose und Thrombose, z. B. bei der Therapie und Prophylaxe arterieller Gefäßerkrankungen, wie bei akutem Myokardinfarkt, Sekundärprävention des Myokardinfarkts, Reokklusionsprophylaxe nach Lyse und Dilatation (PTCA), instabiler Angina pectoris, transitorischen ischämischen Attacken, Schlaganfall, koronarer Bypass-Operation einschließlich Reokklusionsprophylaxe bei Bypass, Lungenembolie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, dissezierendem Aneurysma; bei der Therapie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen, wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, postoperativem und post-partum Trauma, chirurgischem oder infektiösem Schock, Septicämie oder bei Erkrankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Preeklampsie, prämenstruellem Syndrom, Dialyse oder extrakorporaler Zirkulation; eine weitere Anwendung ist bei der Krebsbehandlung gegeben, z. B. während Krebsoperationen und auch prophylaktisch bei Krebs. Ferner kann Osteoporose durch Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhindert werden.

Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hemmende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen (verwendet werden gefilterte Blutplättchen aus humanem Spenderblut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden), sowie auf ihre in vivo-Wirkung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und Thrombosehemmung.

BEISPIELE

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert.

Beispiel 1

((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

1a. (S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin

20 g (138 mMol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammoniumcarbonat (1,21 Mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mMol) werden in 600 ml einer Mischung aus 50% Ethanol und 50% Wasser gelöst. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 55°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 22,33 g (75%).

1b. ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

1,068 g Natrium (46,47 mMol) werden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wird mit 10 g ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin (46,47 mMol) versetzt und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gibt 7,75 g (46,68 mMol) Kaliumiodid zu und tropft innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäure-methylester (51,3 mMol) in 5 ml Methanol zu. Es wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester (9 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,81 g (66%).

1c. ((S,R)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Suspension von 4 g ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (13,92 mMol) in 60 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenem HCl-Gas wird in die Suspension eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird mit 200 ml Diethylether versetzt und über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,96 g (77%).

1d. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylesterhydrochlorid

3,96 g ((S,R)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylesterhydrochlorid (10,7 mMol) werden in 40 ml Isopropanol suspendiert und mit 11,9 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,27 g (89%).

1e. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid

3,27 g ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid (9,6 mMol) werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

Ausbeute: 2,73 g (87%).

1f. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1 g ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäurehydrochlorid (3,06 mMol), 1,27 g H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (3,06 mMol) und 413 mg HOBt in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 673 mg DCC (3,06 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz übers Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15) chromatographiert.

Ausbeute: 920 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

1g. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

920 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 5,4 ml Trifluoressigsäure, 0,6 ml Wasser und 0,6 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 390 mg

[α]_D = + 1,3° (c = 1, in Methanol, 25°C).

Beispiel 2

((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

2a. ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3 g ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (10,4 mMol) werden unter Argon in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Im Argon-Gegenstrom werden 275,5 mg einer Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (11,4 mMol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 721 µl Methyljodid (11,4 mMol). Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird konzentriert. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester (9,5 : 0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt.

Ausbeute: 2,14 g Öl (68%).

2b. ((S,R)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylesterhydrochlorid

Eine Lösung von 2,56 g ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (8,5 mMol) in 40 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenem HCl-Gas wird in die Lösung eingeleitet wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird auf 20 ml eingeeengt und mit 200 ml Diethylether versetzt. Die

Suspension wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,27 g (76%).

2c. ((S,R)-4-(4-Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

2,26 g ((S,R)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid (6,4 mMol) werden in 25 ml Isopropanol suspendiert und mit 7,2 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,03 g (45%).

2d. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid

1 g ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid (3,14 mMol) werden in 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

Ausbeute: 770 mg (81%).

2e. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 340 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-iminomethyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (1 mMol), 415 mg H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (1 mMol) und 135 mg HOBT in 7 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 220 mg DCC (1 mMol). Man setzt 0,13 ml N-Ethylmorpholin, zu bis ein pH von 5,0 erreicht ist, und läßt eine Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz übers Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 377 mg (57%).

2f. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

370 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-hydrochlorid (0,53 mMol) werden in einer Mischung aus 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 210 mg eines weißen Feststoffes (72%).

[α]_D = -2,80 (c = 1, in Methanol, 23°C).

Beispiel 3

((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycindimethylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,47 g ((S,R)-4-(4-(Amino-iminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (4,4 mMol), 1,45 g H-Asp(OMe)-Phg-OMe-Hydrochlorid (4,4 mMol) und 600 mg HOBT in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 977 mg DCC (5,66 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 8 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (8 : 2 : 0, 15 : 0,15) und anschließend in Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (30 : 10 : 0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 437 mg eines weißen Feststoff (16%).

Beispiel 4

((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-inethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycindiisopropylester-hydrochlorid

4a. (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-phenylglycin-isopropylester

20 g Z-Phg-OH (70 mMol) werden in einer Mischung aus 26 ml Isopropanol und 26 ml Pyridin gelöst. Man setzt eine Lösung von 31,5 ml 50% Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester und 350 mg DMAP zu und rührt für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird anschließend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser), einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 16,74 g Öl (73%)

4b. L-Phenylglycin-isopropylester-hydrochlorid

16,74 g (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-phenylglycin-isopropylester (51 mMol) werden in Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben.

Ausbeute: 9,21 g eines weißen Feststoffes (79%).

4c. L-Asparaginsäure-C₂-isopropylester-hydrochlorid

1000 ml Isopropanol werden auf -10°C abgekühlt und langsam mit 31 ml (0,16 Mol) Thionylchlorid versetzt. In die Lösung werden 40 g L-Asparaginsäure (0,3 Mol) eingetragen. Das Gemisch wird 6 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend läßt man den Ansatz übers Wochenende bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird auf ein Volumen von 250 ml eingengt und mit 500 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Das Filtrat wird weiter eingengt und weiteres Rohprodukt wird durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Zur Reinigung werden 20 g des Rohproduktes auf einer Säule mit 1 kg saurem Aluminiumoxid gereinigt.

Ausbeute: 8,55 g

4d. (N-Benzoyloxycarbonyl-L-asparaginsäure-C₂-isopropylester-cyclohexylaminsalz

8,55 g L-Asparaginsäure-C₂-isopropylester-hydrochlorid (48,8 mMol) werden in einem Gemisch aus 110 ml Wasser und 110 ml Dioxan gelöst und mit 4,1 g (48,8 mMol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Man setzt 13,4 g N-(Benzoyloxycarbonyl-oxy)-succinimid (53,8 mMol) zu und rührt für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 10 g Natriumhydrogencarbonat wird der pH auf einen Wert von 8 eingestellt. Der Ansatz wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wird zwischen Essigsäureethylester und 2 N HCl verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das erhaltene Öl (12,35 g) löst man in 300 ml Diethylether. Zu der Lösung wird Cyclohexylamin zugetropft, bis ein pH von 8,0 erreicht wird. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,84 g (64%).

4e. (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C₂-isopropylester

12,84 g (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C₂-isopropylester-cyclohexylamin-salz (31,4 mMol) werden in 250 ml Essigsäureethylester suspendiert. Die Suspension wird mit 15,7 ml einer 2 N Schwefelsäure (31,4 mMol) und Wasser ausgeschüttelt, bis eine klare Lösung entsteht. Die organische Phase wird mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 8,22 g Öl (85%).

4f. (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C₂-isopropylester-L-phenylglycin-isopropylester

Zu einer Lösung von 8 g Z-L-Asp(OiPr)-OH (25,86 mMol), 5,94 g H-Phg-OiPr (25,86 mMol) und 3,49 g HOBt in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 3,36 ml N-Ethylmorpholin und 5,69 g DCC (25,86 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst und die organische Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser), mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester (7 : 3) chromatographiert.

Ausbeute: 10,28 g (82%).

4g L-Asparaginsäure-C₂-isopropylester-L-phenylglycinisopropylester-hydrochlorid

10,28 g (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C₂-isopropylester-L-phenylglycin-isopropylester (21,2 mMol) werden in 250 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,56 g eines weißen Feststoffes (80%).

4h. ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 2 g ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäurehydrochlorid (6,12 mMol), 2,37 g H-Asp(OiPr)-Phg-OiPr-Hydrochlorid (6,12 mMol) und 826,3 mg HOBt in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 1,35 g DCC (6,12 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,03 g eines weißen Feststoff (27%).

[α]_D = -9,3° (c = 1, in Methanol, 24°C).

Beispiel 5

((S,R)-4-(4-(Methoxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester

700 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-hydrochlorid (1,1 mMol; siehe Beispiel 4) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und mit 457,4 µl (3,3 mMol) Triethylamin und 212,6 µl Chlorameisensäuremethylester (2,75 mMol) versetzt. Man läßt 8 Stunden bei Raumtemperatur rühren und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Zur Reinigung wird die amorphe Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der ölige Rückstand wird mit Diethylether verrieben und der Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 410 mg eines weißen Feststoffes (55%).

Beispiel 6

3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure

6a. 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäuretert-butylester

5 g 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure (21 mMol; Bachem Chemie) werden in 50 ml Dioxan suspendiert und unter Kühlung mit 5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die leicht gelbliche Lösung wird mit Trockeneis gekühlt und mit 50 ml kondensiertem Isobutylene versetzt.

Man schüttelt 3 Tage bei Raumtemperatur im Autoklaven unter Stickstoff bei einem Druck von 20 Atmosphären. Anschließend wird überschüssiges Isobutylene mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben. Die Lösung wird mit 2 M Natriumcarbonat-Lösung (ca. 70 ml) auf einen pH von 10 eingestellt und dreimal mit jeweils 200 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 4,31 g Öl (70%).

6b. 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 600 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-iminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (1,84 mMol; siehe Beispiel 1), 542 mg 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäuretert-butylester (1,84 mMol) und 249 mg HOBt in 5 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 405 mg DCC (1,84 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15) chromatographiert.

Ausbeute: 680 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

6c. 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure

670 mg 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid werden in einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden gefriergetrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 350 mg

$[\alpha]_D = -12,4^\circ$ (c = 1, in Methanol, 25°C).

Beispiel 7

2-Amino-3-((S,R)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-propionsäure-hydrochlorid

7a. 2-Amino-3-((S,R)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-propionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid

930 mg 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid werden in 25 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat gefriergetrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (9 : 4 : 0,3 : 0,65) chromatographiert.

Ausbeute: 300 mg eines weißen Feststoffes (42%).

7b. 2-Amino-3-((S,R)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-propionsäure-hydrochlorid

290 mg 2-Amino-3-((S,R)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetylaminopropionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,3 ml Dimercaptoethan gelöst. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden gefriergetrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 39 mg eines weißen Feststoffes (15%).

Beispiel 8

((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

8a. ((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat

- 1 g ((S,R)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (3,48 mMol; siehe Beispiel 1) werden in einer Mischung aus 8 ml Ethanol und 2 ml 50%iger Essigsäure gelöst. Die Lösung wird mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur im Schüttelautoklaven bei einem Druck von 3 bar hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat wird eingeeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) chromatographiert.
Ausbeute: 800 mg (79%).
- 8b. ((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid
750 mg ((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5 dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat (2,57 mMol) werden in 15 ml konzentrierter HCl gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 700 mg (87%).
- 8c. ((S,R)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure
300 mg ((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (0,96 mMol) werden in einer Mischung aus 2 ml Dioxan und 1 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 1 N NaOH (ca. 1 ml) auf einen pH von 8,0 eingestellt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Es werden unter Rühren 230 mg Di-tert-butyl-dicarbonat (1,05 mMol) zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 3 Stunden. Der pH wird dabei durch kontinuierliche Zugabe von 1 N NaOH (ca. 1,2 ml) auf einen Wert von 8,0 gehalten. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird unter Kühlung (0°C) mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser) auf einen pH von 2,0 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Man schüttelt die vereinigten organischen Phasen mit Wasser aus und trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Die organische Phase wird eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 340 mg (94%).
- 8d. ((S,R)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester
Zu einer Lösung von 300 mg ((S,R)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure (0,8 mMol), 332 mg H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t Hydrochlorid (0,8 mMol) und 108 mg HOBt in 3 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 104 µl N-Ethylmorpholin und 176 mg DCC (0,9 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) chromatographiert.
Ausbeute: 320 mg Öl (54%).
- 8e. ((S,R)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin
270 mg ((S,R)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester (0,51 mMol) werden in einer Mischung aus 1,8 ml Trifluoressigsäure, 0,2 ml Wasser und 0,2 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 160 mg (59%)
[α]_D = +1,70 (c = 1, in Methanol, 23°C).

Beispiel 9

- 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure
9a. 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester
Zu einer Lösung von 726 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (2,5 mMol; siehe EP-A-0530505), 736 mg 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (2,5 mMol) und 338 mg HOBt in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 550 mg DCC (2,7 mMol). Anschließend läßt man eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man läßt den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser verrieben. Das verbleibende Öl wird in Methanol gelöst und der unlösliche Rückstand (Harnstoff) abfiltriert. Die Lösung wird eingeeengt.
Ausbeute: 1,2 g (85%).
- 9b. 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure
1,2 g 3-((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester werden in einer Mischung von 10,8 ml Trifluoressigsäure und 0,8 ml Wasser gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt. Zur Reinigung wird die Substanz (380 mg) an Sephadex LH20 in einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 56 mg (5%).

Beispiel 10

((S,R)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin
10a: (4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester

300 mg (0,625 mMol) ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure (Bsp. 11e) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 145 mg (0,7 mMol) DCC und 85 mg (0,625 mMol) HOBt versetzt. Man rührt 1 Stunde nach, gibt 260 mg (0,625 mMol) H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-hydrochlorid und 86,4 mg (0,75 mMol) N-Ethylmorpholin zu. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur, engt ein, löst in Essigester, saugt ab und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 370 mg (74%)

10b: ((S,R)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

370 mg (0,46 mMol) ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester werden mit 3,7 ml 90%iger Trifluoressigsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend im Hochvakuum eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 mg 10%-Pd auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach vollständiger Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt und der Rückstand zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 123 mg (48%)

Schmelzpunkt: 180°C

Beispiel 11

((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester

11a: ((S,R)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin

20,8 g (0,32 mol) Kaliumcyanid und 96,1 g (1 mol) Ammoniumcarbonat werden in 250 ml Wasser gelöst und vorsichtig zu 49,5 g (0,3 mol) 4-Nitroacetophenon, in 250 ml Ethanol gelöst, zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei 50°C, kühlt ab und saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit Diethylether nach.

Ausbeute: 56,2 g (80%)

Schmelzpunkt 237—240°C

11b: ((S,R)-4-(4-Nitro-Phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,5 g (0,15 Mol) Natrium werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 400 ml Methanol gelöst. Dann werden 35,3 g (0,15 mol) 4-((S,R)-4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 24,9 g (0,15 Mol) Kaliumiodid und 16,3 g (0,15 Mol) Chloressigsäuremethylester wird weitere 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und abgesaugt. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand mit tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 37,9 g (82%)

Schmelzpunkt: 177—178°C

11c: ((S,R)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension aus 7,4 g Calciumchlorid, 37 g Zinkstaub, 11 ml Wasser und 7,4 ml Essigsäure werden vorsichtig 22,2 g (72,2 mMol) ((S,R)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester in 600 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert in der Hitze ab, engt das Filtrat ein und versetzt den verbleibenden Rückstand mit Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbonat. Die organische Phase wird abgetrennt und eingengt.

Ausbeute: 12,2 g (61%)

11d: ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,0 g (10,8 mMol) ((S,R)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester und 2,4 g (10,8 mMol) Benzoyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff werden in 30 ml Methanol und 2,2 ml Essigsäure 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, die organische Phase mit saurem Wasser extrahiert, neutral gewaschen und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester: Methanol = 9 : 1 chromatographiert.

Ausbeute: 285 g (58%)

11e: ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure

2,81 g (6,2 mMol) ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester werden mit 23 ml Wasser, 15 ml 6 N Salzsäure und 60 ml Essigsäure 3 Stunden bei 85°C gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand gefriergetrocknet. Das Produkt wird zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser chromatographiert.

Ausbeute: 850 mg (31%)

11f: ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester

500 mg (1,13 mMol) ((S,R)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Abkühlung auf 0°C werden 153 mg (1,13 mMol) HOBt und 256 mg (1,24 mMol) DCC zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C, gibt 374 mg (1,13 mMol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-hydrochlorid und 0,17 ml (1,36 mMol) N-Ethylmorpholin zu und rührt über Nacht bei

Raumtemperatur. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Hochvakuum eingengt, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol = 9 : 1 chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 620 mg (77%)

Beispiel 12

(S,R)-3-(((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure-methylester-hydrochlorid
Zu einer Lösung von 653 mg ((S,R)-4-(4-(Amino-iminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol), 358 mg (S,R)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-methylester (2 mMol) und 270 mg HOBt in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 440 mg DCC (2 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz (1,8 g) an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 597 mg (61%).

Beispiel 13

(S,R)-3-(((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid
580 mg (S,R)-3-(((S,R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure-methylester-hydrochlorid (1,19 mMol) werden in 55 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 5,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird eingengt. Zur Reinigung wird die Substanz (540 mg) an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 477 mg (85%).
[α]_D = +2,50 (c = 1, in Wasser, 23°C).

Beispiel 14

((S,R)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester-hydrochlorid

Beispiel 15

((S,R)-4-(4-Methoxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylalanin-diethylester

Beispiel 16

N α -tert.-Butyloxycarbonyl-N β -(((S,R)-4-(4-guanidinophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure

Beispiel 17

N α -Benzyloxycarbonyl-N β -(((S,R)-4-(4-benzyloxycarbonylguanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure-methylester

Beispiel 18

N $_{4b}$ — tert.-Butyloxycarbonyl-N α -(((S,R)-4-(4-benzyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure

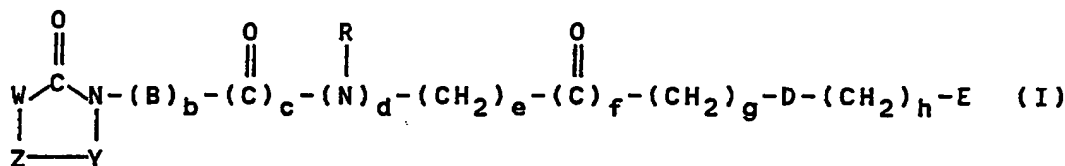
Beispiel 19

2-tert.-Butyloxycarbonylamino-6-((S,R)-4-(4-(amino-iminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-hexansäure

Beispiel 20

N α -((4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyliden)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-N β -(tert.-butyloxycarbonyl)-hydrazino-essigsäure

1. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I



worin

W für $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^3)$ oder $\text{R}^1-\text{A}-\text{CH}=\text{C}$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für N(R), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

D für $\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, $\text{N}(\text{R}^3)$ oder $\text{CH}-\text{C}(\text{R}^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P}(\text{O})$, $\text{HOS}(\text{O})_2$, $\text{R}^9\text{NHS}(\text{O})_2$ oder R^{10}CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;

R¹ für $\text{X}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-(\text{CH}_2)_p$ oder $\text{X}^1-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p$ steht, wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P}(\text{O})$, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder $\text{R}'-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{R}'')$ bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁷, CON(CH₃)R¹⁴, CONHR¹⁴ oder CSNHR¹⁴ bedeutet;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann;

R⁴, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy-carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bityklischen 5- bis 12gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkoxy-carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus

der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert, und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy-carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder durch den Rest R⁵ substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 6 stehen können;

wobei aber, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C steht, D für N(R³) steht und c, d und für 0 stehen, dann nicht R³ für COOR^a oder CONHR^b stehen kann, wobei R^a für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-Rest substituiert ist, und R^b für Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substituiert ist;

und wobei, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C steht, D für C(R²)(R³) steht, R² für Wasserstoff oder Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht R³ für Wasserstoff, COOR⁴, CONHR⁴ oder CON(CH₃)R⁴ oder, wenn auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für CONHR^c stehen kann, wobei R⁴ für Wasserstoff, unsubstituiertes (C₁-C₂₈)-Alkyl oder (C₁-C₂₈)-Alkyl, das ausschließlich durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴, einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und R^c für Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Aminocarbonylamino-sulfonylgruppe substituiert ist; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin

W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;

B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen steht;

E R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;

R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;

X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR¹⁴ oder CSNHR¹⁴ steht; und

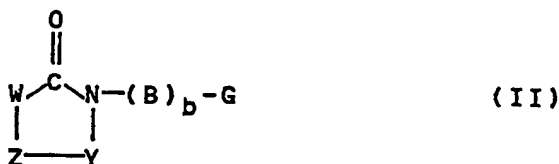
e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen.

3. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R³ für (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder für CONHR¹⁴ steht, wobei NHR¹⁴ für den Rest einer α-Aminosäure, deren ω-Amino-(C₂-C₈)-alkylamid oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder deren (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester steht.

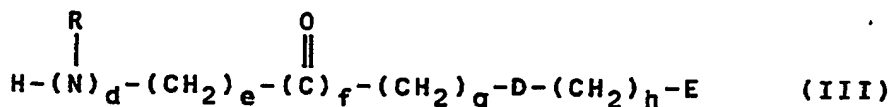
4. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R³ für CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest der α-Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester steht.

5. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin R und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



ausführt, wobei

W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie in den Ansprüchen 1 bis 5 angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, (C₁–C₆)-Alkoxycarbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

8. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche Salze davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe enthält.

9. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- Leerseite -